

## CASE REPORT

## リウマチ様症状の腫瘍随伴症候群 (carcinomatous polyarthritis) が Durvalumab 投与で再燃した肺腺癌の 1 例

中野仁夫<sup>1</sup>・久瀬雄介<sup>1</sup>・高岩卓也<sup>1</sup>・榊田 元<sup>1</sup>・  
西田幸司<sup>1</sup>・草間加与<sup>1</sup>・西尾智尋<sup>1</sup>・郷間 巖<sup>1</sup>

## Relapse of Paraneoplastic Syndrome with Rheumatoid Symptoms (Carcinomatous Polyarthritis) After the Administration of Durvalumab

Yoshio Nakano<sup>1</sup>; Yusuke Kuze<sup>1</sup>; Takuya Takaiwa<sup>1</sup>; Gen Masuda<sup>1</sup>;  
Koji Nishida<sup>1</sup>; Kayo Kusama<sup>1</sup>; Chihiro Nishio<sup>1</sup>; Iwao Gohma<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Sakai City Medical Center, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** The administration of an immune checkpoint inhibitor (ICI) to patients with rheumatoid arthritis worsens joint symptoms. No study has focused on carcinomatous polyarthritis (CP), which develops as a paraneoplastic syndrome-like symptom of rheumatoid arthritis, recurring after the administration of an ICI. **Case.** A 50-year-old man had joint pain from August X and was referred to our hospital for suspected rheumatoid arthritis in October X. The patient had multiple joint pain without joint swelling or hot sensation. He was diagnosed with left upper lobe lung adenocarcinoma and underwent left upper lobectomy and lymph node dissection in December X. After surgery, the joint pain resolved without any treatment; therefore, the patient was diagnosed with paraneoplastic syndrome. Furthermore, he was diagnosed with lung cancer recurrence and received chemoradiotherapy in November X+1. After chemoradiotherapy, the patient received durvalumab in January X+2. After the administration of durvalumab twice, the joint pain recurred, being considered relapse of CP. The symptoms improved after the oral administration of a steroid, and durvalumab was able to be continued. **Conclusion.** Relapsed symptoms were observed in a patient with CP following durvalumab administration; however, durvalumab was able to be continued following steroid administration.

(JLCC. 2021;61:208-212)

**KEY WORDS** — Lung adenocarcinoma, Paraneoplastic syndrome, Carcinomatous polyarthritis, Immune checkpoint inhibitors

Corresponding author: Yoshio Nakano.

Received January 20, 2021; accepted February 25, 2021.

**要旨** — **背景.** 関節リウマチ患者に免疫チェックポイント阻害薬 (immune checkpoint inhibitor : ICI) を投与すると、関節症状が悪化する報告がある。関節リウマチではなく腫瘍随伴症候群として発症した関節痛 (carcinomatous polyarthritis : CP) が、ICI 投与で再燃した報告はない。**症例.** 50 歳男性、X 年 8 月から関節痛が出現した。X 年 10 月関節リウマチの疑いで当院へ紹介となった。多発関節痛を訴えていたが、関節腫脹や熱感は認めなかった。精査の結果左上葉肺腺癌と診断し、X 年 12 月に左上葉切除およびリンパ節郭清を施行した。術後に関節痛症状は軽快したため、腫瘍随伴症候群であったと

診断した。X+1 年 11 月肺癌の再発と診断して化学放射線療法を施行し、その後 X+2 年 1 月より Durvalumab 投与を行った。2 回投与後より関節痛の再燃があり、CP の再燃と考えた。ステロイド内服で症状は軽快し、以降は投与可能であった。**結論.** 関節痛の腫瘍随伴症候群を呈した非リウマチ患者において Durvalumab 投与で症状の再燃を認めたが、ステロイド投与で投薬継続可能であった。

**索引用語** — 肺腺癌、腫瘍随伴症候群、Carcinomatous polyarthritis、免疫チェックポイント阻害薬

<sup>1</sup>堺市立総合医療センター呼吸器内科。  
論文責任者：中野仁夫。

受付日：2021 年 1 月 20 日、採択日：2021 年 2 月 25 日。

## 症 例

症例：50歳男性。

現病歴：X年8月から両肩関節，両手関節，両手指関節，両膝関節，両足関節の疼痛が出現した。X年10月，関節リウマチの疑いで当院へ紹介となった。

既往歴：WPW症候群，喫煙歴：10本/日，29年間，現喫煙，飲酒歴：機会飲酒。

家族歴：なし，アレルギー歴：なし。

身体所見：身長180 cm，体重72 kg，体温36.2℃，血圧114/71 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98%，左右対称で両肩関節，両肘関節，両手関節，両手指関節，両膝関節に自発痛，圧痛あり，腫脹，熱感は認めず。

関節エコー：左右手関節，手指関節，両足関節，足指関節に関節滑膜炎の所見なく，明らかな異常を認めず。Performance status (PS) 1。

血液生化学検査：白血球5280/μl，CRP 1.63 mg/dl，RF 64.6 IU/ml，抗CCP抗体961 U/l，CEA 37.8 ng/ml，CYFRA 2.2 ng/ml，pro-GRP 34.5 pg/ml。

画像所見：胸部単純X線で左上葉に25 mm大の腫瘤を認めた。胸部CTで左S<sup>1+2</sup>に25 mm大の腫瘤を認めた。左肺門部や縦隔に1 cm前後のリンパ節腫大を認めた。PETで左上葉腫瘤にSUV<sub>max</sub>=12.2の集積を認めた。

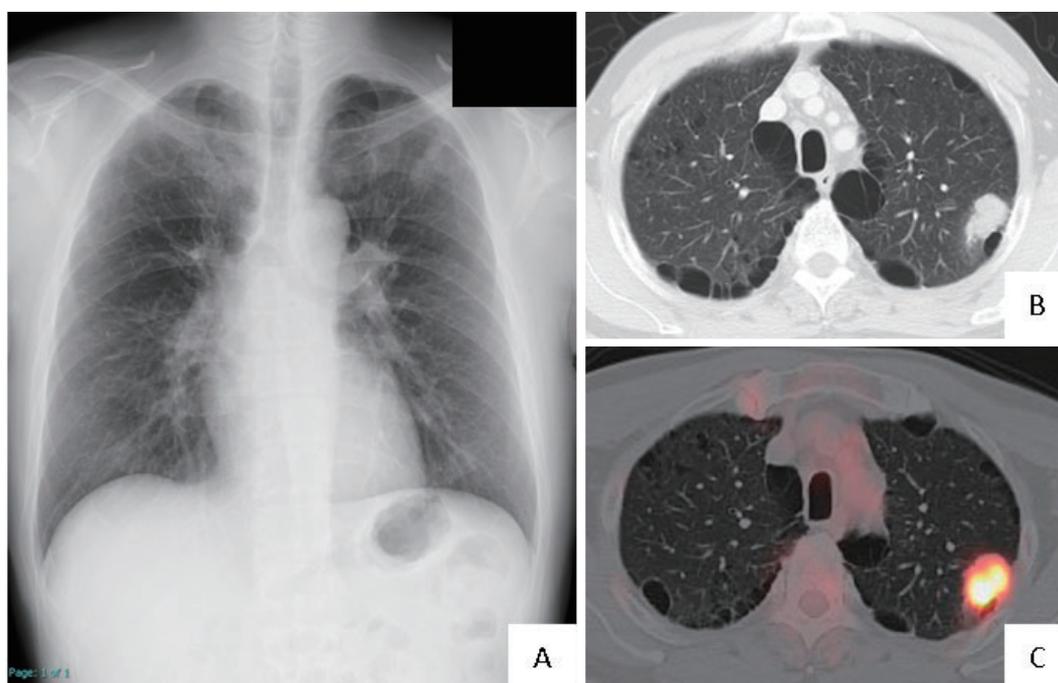
左肺門および左主気管支周囲リンパ節に異常集積を認めた (Figure 1)。

手術：左上葉切除術およびリンパ節郭清を施行した。術後診断でsolid adenocarcinoma，全体径23×17 mm，浸潤径17×23 mm，pT1cN2M0，pStage IIIAと診断した (Figure 2)。

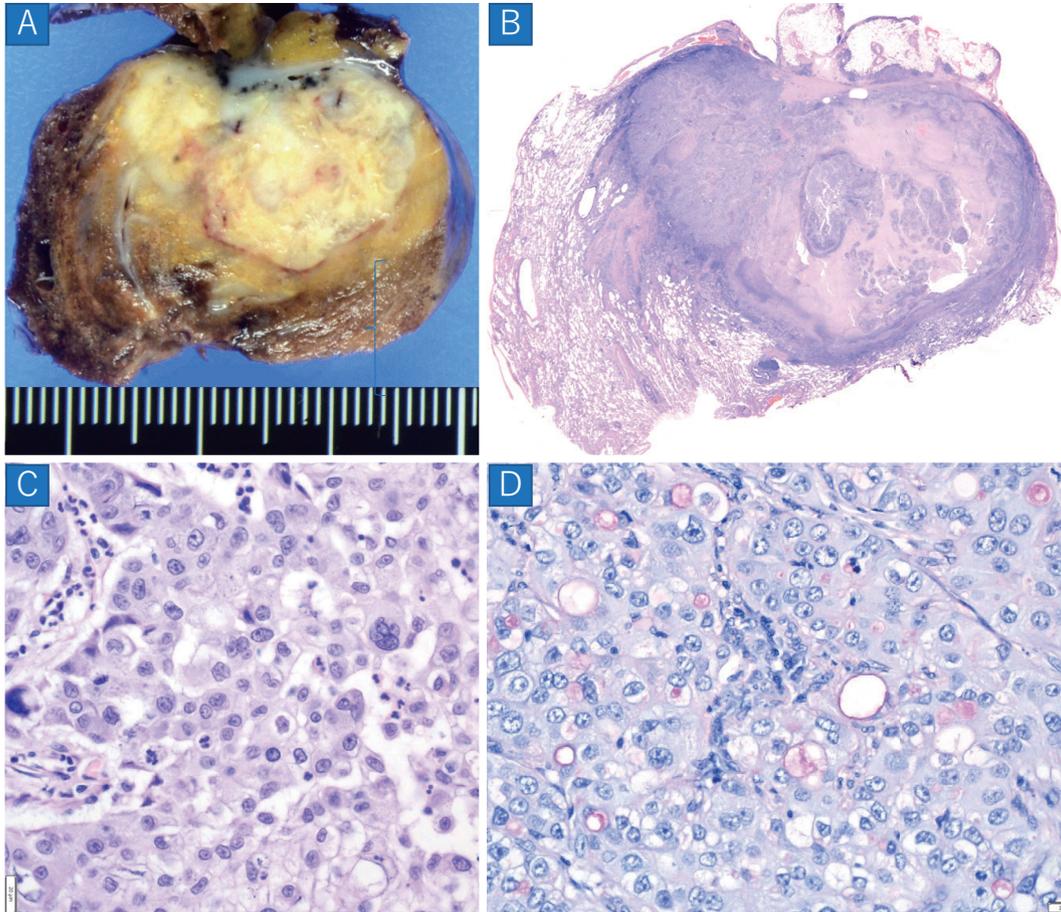
術後経過：関節痛症状は徐々に改善した。術後化学療法としてシスプラチン，ピノレルビン投与を4サイクル施行した。術前採血検査でCEA 37.8 ng/ml，RF 64.6 IU/ml，抗CCP抗体961 U/lであったが，手術および化学療法後はCEA 1.4 ng/ml，RF 20.1 IU/ml，抗CCP抗体177.2 U/lまで低下した。

本症例は初診時，2010 ACR/EULAR関節リウマチ分類基準より，A：関節数3点，B：自己抗体3点，C：炎症反応1点，D：罹病期間0点，合計7点で分類基準は満たした。<sup>1</sup>しかし，関節リウマチの評価に有用とされる関節エコー<sup>2</sup>で，関節滑膜炎の所見を認めず，関節リウマチではなく腫瘍随伴症候群を疑った。その後，術後に無治療で症状が軽快したことから腫瘍随伴症候群であったと考えた。

術後11ヶ月後の胸部CTで前縦隔リンパ節腫大を認め，肺癌再発と診断した。PET-CTで同部位のみに病変が限局しており，化学放射線療法としてカルボプラチン，



**Figure 1.** A: Chest X-ray showed a 25-mm mass in the upper left lobe. B: Chest computed tomography (CT) showed a 25-mm-diameter mass on the left S<sup>1+2</sup>. Lymph node enlargement of approximately 1 cm was observed in the left pulmonary hilum and mediastinum. C: Positron emission tomography (PET)-CT showed a high accumulation in the tumor shadow area (SUV<sub>max</sub> = 12.2).



**Figure 2.** **A:** Gross findings: tumor size 23×17 mm. **B:** Pathological findings: solid adenocarcinoma, total size 23×19 mm; invasive size 21×17 mm. pT1cN2M0, G3, R0, pI3, pm0, Ly0, V1, D0, PLC-pre (-), br -. **C:** Hematoxylin-eosin stain (×400). **D:** Mucicarmine stain (×400).

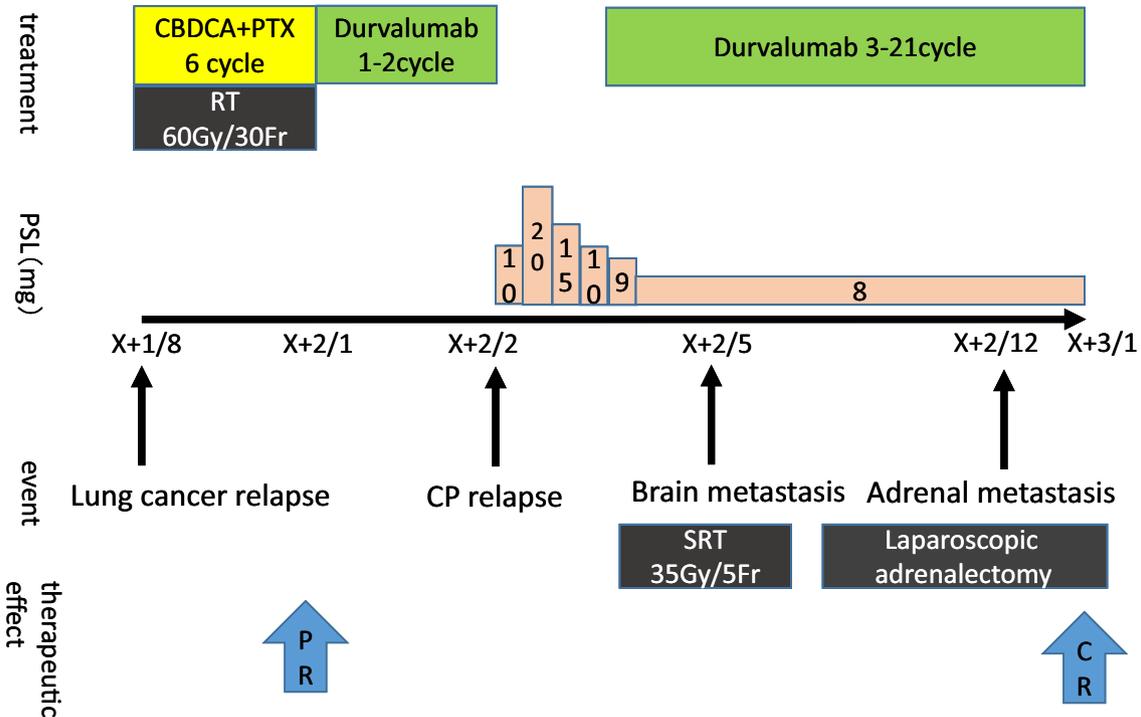
**Table 1.** The Results of a Blood Analysis

|                | CRP (mg/dl) | RF (IU/ml) | Anti-CCP antibody (U/l) | CEA (ng/ml) |
|----------------|-------------|------------|-------------------------|-------------|
| ① October/X    | 1.63        | 64.6       | 961                     | 37.8        |
| ② April/X+1    | 0.31        | 20.1       | 177.2                   | 1.4         |
| ③ October/X+1  | 0.17        | 39.7       | 394.4                   | 3           |
| ④ February/X+2 | 5.13        | 187.1      | 2024                    | 1           |
| ⑤ January/X+3  | 0.12        | 32.8       | 722                     | 4.5         |

Changes in CRP, RF, anti-CCP antibody, and CEA ① at the onset, ② when the symptoms of joint pain improved after lung cancer surgery, ③ when the lung cancer recurred, ④ when the joint pain recurred after the administration of durvalumab, and ⑤ when the joint pain improved after the administration of a corticosteroid (after the last administration of durvalumab).

パクリタキセル (週1回, 6週間) 投与および放射線療法 (60 Gy/30 Fr) を行い partial response (PR) (RECIST version 1.1) の効果を得たので, Durvalumab 投与を行った. Durvalumab 投与開始時点では関節痛症状は認めず, 採血検査でも CRP 0.17 mg/dl, RF 39.7 IU/ml, 抗 CCP 抗体 394.4 U/l と落ち着いていたが, 2 回投与後 (初回投

与後第 27 病日) より両肩関節の疼痛と手関節痛の再燃があり CP の再燃と考えた. 採血検査でも CRP 5.13 mg/dl, RF 187.1 IU/ml, 抗 CCP 抗体 2024 U/l (Table 1) と, 炎症反応および抗体価の上昇を認めた. 症状は Grade 2 相当であり (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v.4.03), Durvalumab を一旦休薬し,



**Figure 3.** The clinical course after lung cancer recurrence. CBDCA + PTX, carboplatin + paclitaxel; RT, radiation therapy; SRT, stereotactic radiotherapy; PR, partial response (RECIST version 1.1); CR, complete response (RECIST version 1.1); CP, carcinomatous polyarthrititis.

初回投与後第33病日からステロイド（プレドニゾン 10 mg/日）内服を開始した。症状が持続したため一旦プレドニゾン 20 mg/日に増量したところ、症状の改善を認めた。

以降は2週間毎に5 mg/日ずつ漸減を行い、10 mg/日になったところで Durvalumab 投与を再開した。以降はプレドニゾン 8 mg/日以下では症状の再燃を認めたため、プレドニゾン 8 mg/日で内服を継続したところ、Durvalumab 継続が可能であった。その後、6回目投与時に脳転移を認め定位放射線照射療法を行った。20回目投与時点で左副腎転移を認め、腹腔鏡下左副腎摘出術を行ったがそれぞれ他に再発病変を認めず oligometastasis と判断したため、Durvalumab 投与継続の方針とした。21回投与で1年間の投与期間を終了した (Figure 3)。投与終了時点で病変は認めず、complete response と考えた。その後、無治療経過観察を行っているが、現在13ヶ月間再発なく経過している。

## 考察

本症例で、以下の2点が示された。ICI 投与で関節リウマチではなく腫瘍随伴症候群として発症した CP が再燃し得ること、また、その場合もステロイドを併用することで ICI を継続可能であったことである。

ICI で関節リウマチではなく腫瘍随伴症候群とし、発症した CP は再燃し得る。CP は様々な固形癌で見られる稀な腫瘍随伴症候群とされ、腫瘍の病勢が落ち着くと症状が改善することが多いとされる。<sup>3</sup> CP では RF や抗 CCP 抗体は陰性のことが多いとされるが、稀ではあるが抗 CCP 抗体陽性の CP の報告はある。<sup>4</sup> 本症例も RF や抗 CCP 抗体が陽性であったが、関節エコー所見が関節リウマチと合致せず腫瘍切除後に無治療で軽快したことから、CP であると診断した。

関節リウマチ患者に ICI を使用した症例 20 例中 7 例 (35%) で関節症状の再燃、増悪をきたしたとの報告がある。<sup>5</sup> 本症例は関節リウマチではなく CP であったが、ICI 投与で関節症状の再燃をきたした。同様の報告は私たちが文献検索した範囲では認めなかった。

CP の症状が ICI 投与で再燃しても、ステロイドを併用することで ICI を継続可能であった。自己免疫性疾患を合併した患者に ICI を投与した 123 例中 75% で何らかの有害事象をきたし、半数はもとの疾患と同じ症状の増悪をきたしたが、多くの有害事象はステロイドで対応可能であり、半数以上は ICI を中止する必要はなく改善したと報告されている。<sup>5</sup> 本症例の場合、関節痛症状の再燃の可能性は考慮した上で、根治性を期待して本人とも相談の上、Durvalumab 投与を開始した。Durvalumab 投与

後の関節痛に関しては Grade 2 程度でとどまっており、ステロイドで制御可能であることを確認しつつ再投与の方針とした。発症時と同様の関節痛が再燃したがステロイド投与で軽快し、Durvalumab 投与を継続可能であった。

## 結 論

CP は関節リウマチとは異なるが、ICI を使用する際には関節リウマチと同様に再燃や増悪の可能性を考慮する必要がある。しかし、症状の再燃をきたしてもステロイド投与で ICI 投与を継続できる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

## REFERENCES

1. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62:2569-2581.
2. 谷村一秀. 関節エコー画像診断の進歩. 臨床リウマチ. 2016;28:7-15.
3. Zupancic M, Annamalai A, Brenneman J, Ranatunga S. Migratory polyarthritis as a paraneoplastic syndrome. *J Gen Intern Med.* 2008;23:2136-2139.
4. Larson E, Etwaru D, Siva C, Lawlor K. Report of anti-CCP antibody positive paraneoplastic polyarthritis and review of the literature. *Rheumatol Int.* 2011;31:1635-1638.
5. Abdel-Wahab N, Shah M, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients With Cancer and Pre-existing Autoimmune Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018;168:121-130.